

ÖSTRADIOL-, PROGESTERON-  
UND PROLAKTINKONZENTRATIONEN  
BEI PATIENTINNEN MIT  
HYPERPROLAKTINÄMISCHER AMENORRHOE  
VOR UND UNTER  
2-BROM-ALPHA-ERGOKRYPTIN-BEHANDLUNG

Ludwig Anton Heid

1979

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT  
Corneliusstraße 21 • 8000 München 5 • Telefon 268177



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41555601\\_0011](https://archive.org/details/IA41555601_0011)



Aus der I. Frauenklinik der Universität

München

Direktor: Prof. Dr. Josef Zander

---

Östradiol-, Progesteron- und Prolaktinkonzentrationen bei Patientinnen mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe vor und unter 2-Brom-alpha Ergokryptin-Behandlung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten  
Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität  
zu München

vorgelegt von

Ludwig Anton Heid

aus

Fürstenfeldbruck

Jahr

1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der  
Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Richard Goebel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Josef Zander

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.6.1979



Meinen Eltern



# INHALTSVERZEICHNIS

## EINLEITUNG

## MATERIAL UND METHODEN

### I. Untersuchungsgut

### II. Methodik der Bestimmung von Östradiol-17 $\beta$ und Progesteron im Serum

#### 1. Reagenzien

#### 2. Szintillationslösung

#### 3. Meßgerät

#### 4. $^3\text{H}$ -Östradiol-17 $\beta$ - $^3\text{H}$ -Progesteron-Standardlösungen

#### 5. Antiserumlösungen

#### 6. Aufarbeiten der Serumproben

#### 7. Radioimmunologische Methode

### III. Prolaktinbestimmung

## ERGEBNISSE

### I. Zuverlässigkeitskriterien der radioimmunologischen

### Östradiol- 17 $\beta$ - und Progesteron-Bestimmung

#### 1. Richtigkeit

#### 2. Präzision

#### 3. Empfindlichkeit

### II. Steroid- und Prolaktinkonzentrationen vor und unter 2-Br-alpha-Ergokryptin-Behandlung bei Patientinnen mit Hyperprolaktinämie

### III. Falldarstellung

DISKUSSION

ZUSAMMENFASSUNG

LITERATUR

DANKVERMERK

LEBENS LAUF

## EINLEITUNG

1852 beschrieben Chiari und Braun (14), etwas später Frommel (30) erstmals ein Syndrom, das mit einer persistierenden postpartalen Laktation und Amenorrhoe einhergeht. 1932 berichteten Krestin (47), Ahumada und del Castillo (1) über Patientinnen mit gleichen klinischen Erscheinungen, aber ohne vorausgegangener Gravidität. Einen Zusammenhang zwischen Amenorrhoe-Galaktorrhoe-Syndrom und Hypophysenvergrößerung entdeckten Krestin 1932 (47) und später Forbes mit Mitarbeitern (23). Die Pathogenese des Amenorrhoe-Galaktorrhoe-Syndroms blieb aber lange Zeit unbekannt. Mit der Darstellung des Prolaktins als separates Hormon (38,50,51) und der Entwicklung eines Radioimmunoassay zur Bestimmung des Hormons (11,37,39,52,82) wurde als primäre Ursache des Syndroms eine erhöhte Prolaktinkonzentration im Blut gefunden (2,4,27,28,41). Außer postpartal und bei einem Hypophysenadenom kann eine Hyperprolaktinämie bei Hypothyroidismus, malignen Tumoren (Hypernephrom, Lungen-Ca), Nierenversagen und Einnahme verschiedener Pharmaka wie Reserpin, 2-Methyl-Dopa, Phenothiazine, Tricylide, Meprobamat, Butyrophenone, TRH und Östrogenen (24,25,75,87,92,97) auftreten.

Die verschiedene Ätiologie hat die Behandlung dieser Krankheit in der Vergangenheit schwierig gemacht. Bei prolaktinproduzierenden Tumoren konnte eine Operation zur Verbesserung des Krankheitsbildes führen. Die

medikamentöse Therapie eines hyperprolaktämischen Syndroms mit Östrogen, Clomiphen und HMG/HCG (31,42,66,85) zeigte -wenn überhaupt- nur unbefriedigende und zeitlich begrenzte Erfolge mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen (100). Die ersten guten Ergebnisse zur spezifischen Prolaktinhemmung wurden mit L-Dopa erzielt (56,88,101); die Dosis mußte aber ständig erhöht werden, um eine genügende Suppression aufrechtzuerhalten (5). Durch die Hemmung der Prolaktinsekretion mit 2-Br-alpha-Ergokryptin konnten die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung eines Amenorrhoe-Galaktorrhoe-Syndroms weiter erheblich verbessert werden (5,16,19,43,48,54,55,65,69,70,71,73, 78,86,92,94). Eine Therapie mit 2-Br-alpha-Ergokryptin ist angezeigt bei Frauen mit einem hyperprolaktämisch bedingten Amenorrhoe-Galaktorrhoe-Syndrom.

Seit der Entdeckung dieser spezifischen Prolaktinhemmung wurde auch der Einfluß des Pharmakon auf das übrige Endokrinium untersucht. Im Zusammenhang mit der Ovulationsauslösung durch 2-Br-alpha-Ergokryptin ist es dabei von Bedeutung, ob die Steroidproduktion im Ovar über die Prolaktinsenkung, die Gonadotropinerhöhung oder direkt durch das Alkaloid stimuliert wird. Aufgabe dieser Arbeit ist es, unter 2-Br-alpha-Ergokryptin-Therapie Prolaktin-, 17  $\beta$  Östradiol- und Progesteronkonzentrationen im Serum zu bestimmen, um Hinweise auf die obengenannten Zusammenhänge zu gewinnen.

## MATERIAL UND METHODEN

### I. Untersuchungsgut

45 Frauen im Alter zwischen 19 und 40 Jahren wurden untersucht. Davon hatten 40 sowohl eine Amenorrhoe (38 sekundär, 2 primär) als auch eine Galaktorrhoe, 5 eine Amenorrhoe (5 sekundär) alleine. 34 Patientinnen aus diesem Krankengut wurden mit 2-Br-alpha-Ergokryptin behandelt; 11 unterbrachen die Therapie.

#### a) Durchführung der 2 Br-alpha-Ergokryptin-Behandlung

Die Dosen der Therapie richteten sich nach der Prolaktinkonzentration im Serum und reichten von 1,25 mg/d - 12,5 mg/d. Die Verabreichung erfolgte ausschließlich peroral.

#### b) Verlaufskontrolle der 2-Br-alpha-Ergokryptin-Behandlung

Zur Beurteilung der Prolaktinhemmung durch 2 Br-alpha-Ergokryptin wurden die Prolaktinkonzentrationen im Serum bestimmt. Die Reaktion der Ovarien auf die Prolaktinhemmung zeigt die Östadiol-17  $\beta$ -Konzentration im Serum an. Mit Hilfe der Basaltemperaturkurve wurde der Zeitpunkt der Ovulation bestimmt und der Verlauf der Corpus luteum-Phase beurteilt; außerdem wurden die Progesteronkonzentrationen im Serum gemessen.

## II. Methodik der Bestimmung von Östradiol- 17 $\beta$ und Progesteron im Serum

### 1. Reagenzien

(2,4,6,7- $^3\text{H}$ ) Östradiol-17 : (90 Ci/mmol) von New England Nuclear Corporation, Boston (Mass.,USA) wird chromatographisch über Sephadex LH-20, (1,2,6,7- $^3\text{H}$ ) Progesteron (41 Ci/mmol) von New England Nuclear Corporation, Boston (Mass.,USA), wird durch Dünnschicht-chromatographie auf Silicongel im System Benzol/Äther (1:2) gereinigt. Dextran T 70 und Sephadex LH-20 sind Handelsprodukte der Firma Pharmacia, Uppsala (Schweden); 2,5-Diphenyloxazolyl (PPO) und 1,4-bis-2-(4-methyl-5-phenyl-oxazolol) Benzol (POPOP) der Firma W. Zinsser, Frankfurt/M (Deutschland); Kohle (Norit A,4-5) ist Handelsprodukt der Firma Serva, Heidelberg (Deutschland); Rinderserumalbumin der Behringwerke AG, Marburg (Deutschland); Bio-Solv (BBS-3) der Beckmann-Instruments-GmbH, München (Deutschland); "Äther zur Narkose" der Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/M (Deutschland). Es wird ein 1/15 mol/l Phosphatpufferlösung mit einem pH von 7,2 verwendet, die 5 mmol/l  $\text{NaN}_3$  enthält. Alle wässerigen Lösungen werden mit "aqua pro injectione" von B. Braun, Melsungen (Deutschland), zubereitet. Die Dextran-Kohle-Lösung enthält 0,5 g Kohle, 0,05 g Dextran in 100 ml Phosphatpuffer gelöst und wird ständig bei 4° C gerührt.

## 2. Szintillationslösung

100 g PPO und 1,25 g POPOP werden in 1 l Toluol gelöst. Von dieser Lösung werden 42 ml zusammen mit 117 ml Biosolv zu 1 l Toluol gegeben und gemischt. Jedem Szintillationsgläschen werden 15 ml dieser Lösung zugesetzt.

## 3. Meßgerät

Als Szintillationszähler wird das Packard-Modell 2475 benutzt: Zählzählbeute für  $^3\text{H}$  von 32 %. Die Zählzeit wird so gewählt, daß die Standardabweichung unter 0,5 % liegt.

## 4. $^3\text{H}$ -Östradiol-17 $\beta$ und $^3\text{H}$ -Progesteron-Standardlösungen

1 ml  $^3\text{H}$ -Östradiol-17  $\beta$  (91,3 Ci/mmol; 0,003 mg/ml) wird mit Benzol/Äthanol (9:1) ad 100 ml verdünnt und bei  $-20^\circ\text{C}$  aufbewahrt. 1 ml dieser Verdünnung (=10801970 cpm; = 30 ng) wird unter Stickstoffstrom eingedampft, der Rückstand mit 100 ml Phosphatpuffer aufgenommen, über Nacht stehengelassen und anschließend bis zur Verwendung bei  $4^\circ\text{C}$  aufbewahrt. Von dieser Gebrauchslösung werden 0,2 ml (= 60 pg  $^3\text{H}$ -Östradiol, etwa 20000 cpm) in jeden Ansatz pipettiert.

0,25 ml  $^3\text{H}$ -Progesteron (103,7 Ci/mmol, 0,00304 mg/ml) wird mit Äthanol ad 50 ml verdünnt und bei  $-20^\circ\text{C}$  aufbewahrt. 8,5 ml dieser Standardlösung (1 ml = 15,2 ng; = 583185 cpm) wird unter Stickstoffstrom eingedampft und der Rückstand mit Phosphatpuffer ad 100 ml aufgefüllt. Von dieser Gebrauchslösung werden 0,2 ml (= 260 pg; etwa 10000 cpm) in jeden Ansatz pipettiert.

## 5. Antiserumlösungen

Anti-Östradiol-17  $\beta$ -C 6-Konjugat-Antiserum wird mit Phosphatpuffer (5:95) verdünnt. Davon ausgehend werden geometrische Verdünnungsreihen angesetzt und das Antiserum so verdünnt, daß von 0,10 ml der Anti-Östradiol-17  $\beta$ -C 6 Antiserumlösung (0,075 %) 50 % einer eingesetzten Östradiol-menge (60 pg; etwa 20000 cpm) gebunden werden.

Das Anti-11-OH-Progesteron-Hemisuccinat-BSA-Antiserum wird auf die gleiche Weise soweit verdünnt, daß von 0,1 ml der Antiserumlösung (0,05 %) 50 % einer eingesetzten Progesteronmenge (260 pg; etwa 10000 cpm) gebunden werden.

## 6. Aufarbeiten der Serumproben

Venenblut wird nach vollständiger Gerinnung zentrifugiert, das Serum dekantiert und bei  $-20^{\circ}\text{C}$  bis zum Gebrauch aufbewahrt. Zur Östradiolbestimmung wird 1,0 ml Serum, zur Progesteronbestimmung 0,2 ml Serum in 15 ml-Zentrifugengläser überführt und viermal mit jeweils 5 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden im Vakuumtrockenschrank eingetrocknet. Für die Östradiolbestimmung wird der Rückstand dreimal mit insgesamt 0,9 ml Methanol aufgenommen, in 1,5 ml-Plastikreaktionsgefäße übergeführt und im Stickstoffstrom eingedampft. Zur Progesteronbestimmung wird der Rückstand mit 2,0 ml Phosphatpuffer aufgenommen, 30 Minuten geschüttelt und davon ein Aliquot von 0,7 ml in 1,5 ml-Plastikreaktionsgefäße übergeführt.

## 7. Radioimmunologische Methode

Den Reaktionsgefäßen, die entweder eingedampfte Serum-extrakte oder 0,01 - 1,0 ng Östradiol bzw. 0,05 - 5,0 ng Progesteron in 0,05 - 0,10 ml Phosphatpufferlösung (Standardkurve) oder nur Phosphatpuffer (Leerwert) enthalten, werden 1,0 mg Albumin in 0,1 ml, 0,2 ml des  $^3\text{H}$ -Östradiol- 17  $\beta$  (60 pg; etwa 20000 cpm) bzw. des  $^3\text{H}$ -Progesteron-Standards (260 pg; etwa 10000 cpm) und 0,1 ml Antiserum der Anti-Östradiol-17  $\beta$ -Konjugat- bzw. der Anti-11-OH-Progesteron-Hemisuccinat-BSA-Antiserum-Verdünnung pipettiert. Anschließend werden die Gefäße eine Minute geschüttelt und jeweils 30 Minuten bei Zimmertemperatur und bei 4 ° C stehengelassen. Um das freie Östradiol bzw. Progesteron vom antikörpergebundenen zu trennen wird 0,1 ml einer Kohlesuspension jeder Probe zugefügt (das Endvolumen von 1,2 ml wird durch Zusatz von Phosphatpuffer erreicht). Danach wird eine Minute geschüttelt und bei 4 ° C 15 Minuten inkubiert. Schließlich wird 2 Minuten zentrifugiert (bei 4 ° C), 1,0 ml des Überstandes in die Szintillationsgläschen übergeführt und kräftig geschüttelt. Die Radioaktivität wird im Flüssigkeitsszintillator gemessen und die Östradiol-bzw. Progesteronkonzentrationen an der linearisierten Eichkurve abgelesen.

## III. Prolaktinbestimmung

Für die hPRL-Bestimmung wurde als Antigen VLS 1 bzw. VLS 2 verwendet. Als erster Antikörper diente anfangs Rabbit-Antiserum gegen VLS 1, seit 1975 ein Kaninchen-Antikörper

gegen gereinigtes Serum-hPRL eines Patienten mit Hypophysentumor (96). Als Standard diente eine Verdünnungsreihe eines Schwangerensammelserums, das am MRC-Standard 71/222 (Holly Hill, London) geeicht worden war. 25 ng entsprechen dabei etwa 500 uE/ml. Die Empfindlichkeit der Methode lag bei 30 uE/ml ( $0 \pm 3$  S). Der VK interassay (Mittelwert 400 uE/ml) betrug 10,9 %, intraassay 5,2 %.

Die Prolaktonbestimmungen wurden im Labor von Dr. med. H.K. Rjosk, 1. Frauenklinik der Universität München, vorgenommen.

## ERGEBNISSE

### I. Zuverlässigkeitskriterien der radioimmunologischen Östradiol-17 $\beta$ - und Progesteron-Bestimmung

#### 1. Richtigkeit

Die Wiederfindung von Östradiol (100 - 500 pg/ml Männerserum) und Progesteron (1 - 5 ng/ml Männer-serum) sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

| Zusatz       | Wiederfindung | s    | V (%) | n |
|--------------|---------------|------|-------|---|
| Östradiol,pg | Östradiol,pg  |      |       |   |
| 100          | 100           | 10,0 | 10,0  | 3 |
| 200          | 190           | 5,8  | 3,1   | 3 |
| 500          | 480           | 15,2 | 3,2   | 3 |

| Zusatz         | Wiederfindung  | s    | V (%) | n |
|----------------|----------------|------|-------|---|
| Progesteron,ng | Progesteron,ng |      |       |   |
| 1,0            | 0,97           | 0,02 | 2,1   | 3 |
| 2,0            | 1,89           | 0,08 | 4,2   | 3 |
| 5,0            | 4,77           | 0,15 | 3,1   | 3 |

Tabelle 1. Wiederfindung von nicht markiertem Östradiol-17  $\beta$  und Progesteron, 1,0 ml männlichem Serum zugesetzt. (s = Standardabweichung, V (%) = Variationskoeffizient, n = Anzahl der Bestimmungen)

## 2. Präzision

In der Tabelle 2 ist die Präzision der Östradiol- und Progesteron-Bestimmung angegeben.

| Östradiol-17 $\beta$          | Progesteron                    |
|-------------------------------|--------------------------------|
| $\bar{x} = 290 \text{ pg/ml}$ | $\bar{x} = 2,04 \text{ ng/ml}$ |
| $s = 10,0$                    | $s = 0,07$                     |
| $V = 3,4 \%$                  | $V = 3,4 \%$                   |
| $n = 9$                       | $n = 9$                        |
| a) Präzision in der Serie     |                                |
| Östradiol-17 $\beta$          | Progesteron                    |
| $\bar{x} = 346 \text{ pg/ml}$ | $\bar{x} = 2,06 \text{ ng/ml}$ |
| $s = 30,1$                    | $s = 0,12$                     |
| $V = 8,7 \%$                  | $V = 5,8 \%$                   |
| $n = 11$                      | $n = 8$                        |
| b) Präzision von Tag zu Tag   |                                |

Tabelle 2 a) und 2 b). Präzision in der Serie (a)

und von Tag zu Tag (b) der direkten

Östradiol- und Progesteron-Bestimmung.

(s = Standardabweichung, V (%) = Variations-

koeffizient, n = Anzahl der Bestimmungen,

$\bar{x}$  = arithmetisches Mittel der bestimmten

Werte)

### 3. Empfindlichkeit

Die Empfindlichkeit der Methode wurde aus den Ergebnissen der Untersuchung von gestriptom Männerserum berechnet. Die Nachweisgrenze von Östradiol-17  $\beta$  liegt bei etwa 20 pg/ml, die von Progesteron bei etwa 100 pg/ml.

## II. Steroid- und Prolaktinkonzentrationen vor und unter 2-Br-alpha-Ergokryptin-Behandlung bei Patientinnen mit Hyperprolaktinämie

Die Abb. 1 zeigt die Mittelwerte der Östradiol-17  $\beta$ -Konzentrationen im Serum vor und während der Behandlung mit 2 Br-alpha-Ergokryptin. Unter Gabe von 2 Br-alpha-Ergokryptin steigt der Mittelwert von 68,1 pg/ml auf 154,4 pg/ml um 226,7 % an. Zum Vergleich ist der Mittelwert der Serum-Östradiolkonzentration während eines normalen Zyklus angegeben ( $\bar{x}$  = 167,9 pg/ml).

Die prozentuale Verteilung der Serum-Östradiol-17  $\beta$ -Konzentration vor und unter der Therapie mit 2-Br-alpha-Ergokryptin ist aus Abb. 2 ersichtlich. 90 % der gemessenen Werte liegen im Bereich von 35 pg/ml bis 90 pg/ml vor und von 110 pg/ml bis 220 pg/ml unter der Therapie mit dem Prolaktinhemmer.

In Abb. 3 sind die gemessenen Serum-Östradiol-17  $\beta$ -Konzentrationen vor und während der Behandlung als Punktdiagramm dargestellt. Die Werte streuen vor der Therapie zwischen 20 pg/ml und 110 pg/ml, unter der Therapie zwischen 90 pg/ml und 270 pg/ml.

Die Abb. 4 zeigt die Serum-Östradiol-17  $\beta$ -Konzentrationen im Verlauf einer ein- bis maximal fünfmonatigen 2-Br-alpha-Ergokryptin-Therapie. Im ersten Behandlungsmonat liegen die Meßwerte zwischen 90 pg/ml und 170 pg/ml, im fünften zwischen 130 pg/ml und 240 pg/ml.

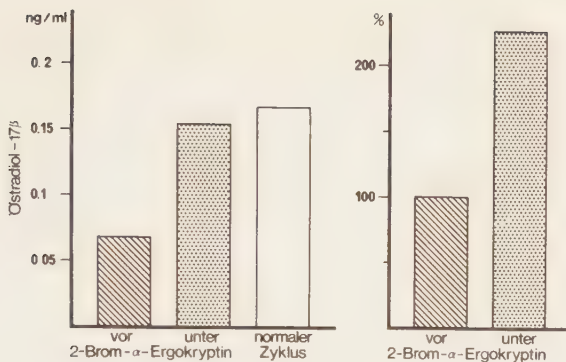


Abb. 1. Die Mittelwerte der Östradiol-17- $\beta$ -Konzentrationen im Serum vor und während der Behandlung mit 2-Br-alpha-Ergokryptin

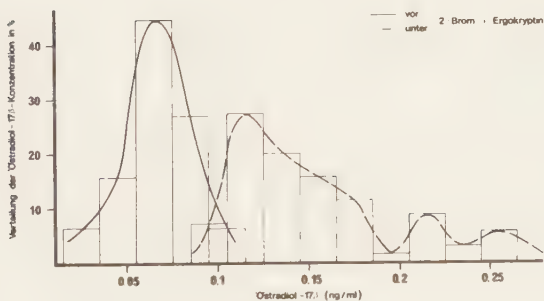


Abb. 2. Die prozentuale Verteilung der Serum-Östradiol-17 $\beta$ -Konzentration vor und unter der Therapie mit 2-Br-alpha-Ergokryptin

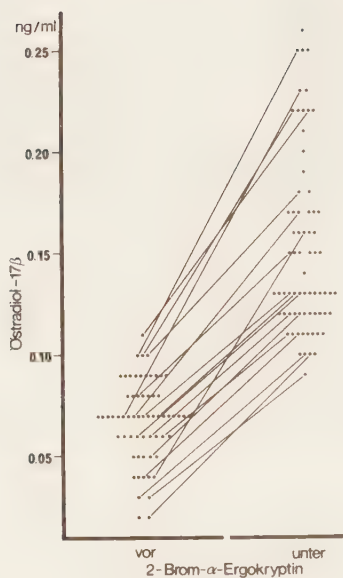


Abb. 3. Die Serum-Östradiol-17  $\beta$ -Konzentrationen vor und während der Behandlung mit 2-Br-alpha-Ergokryptin als Punktdiagramm

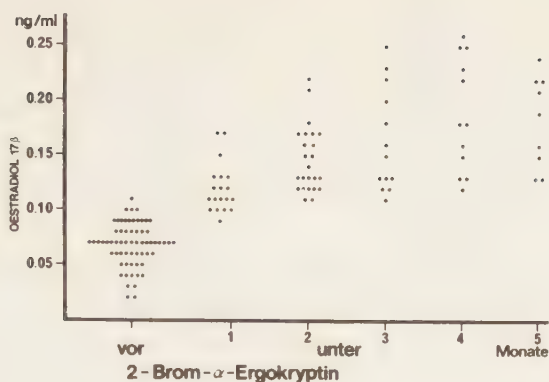


Abb. 4. Die Serum-Östradiol-17  $\beta$ -Konzentrationen im Verlauf einer ein- bis maximal fünfmonatigen 2-Br-Alpha-Ergokryptin-Therapie

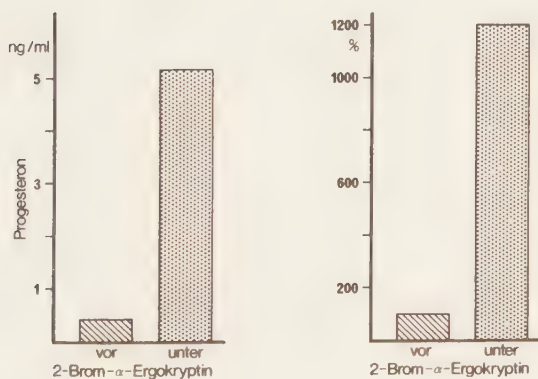


Abb. 5. Die Mittelwerte der Progesteronkonzentration im Serum vor bzw. unter Gabe (Gestagenphase im Zyklus) von 2-Br-alpha-Ergokryptin

Die Mittelwerte der Progesteronkonzentration im Serum vor und unter Gabe (Gestagenphase im Zyklus) von 2-Br-alpha-Ergokryptin sind in Abb. 5 dargestellt. Vor Therapiebeginn (Monophasie der BTK) liegt der Mittelwert bei 0,43 ng/ml, während der Behandlung steigt er auf 5,2 ng/ml (Gestagenphase) um 1200 % an.

Aus Abb. 6 sind die Mittelwerte der Prolaktinkonzentration im Serum vor und während der Behandlung mit 2-Br-alpha-Ergokryptin ersichtlich. Während der Therapie fällt der Mittelwert von 2334 uE/ml um das 5,7-fache auf 408 uE/ml.

Die Abb. 7 gibt die prozentuale Verteilung der Serum-Prolaktinkonzentration vor und unter der Therapie mit 2-Br-alpha-Ergokryptin wieder. Die Kurven erreichen ihr Maximum zwischen 1500 uE/ml und 2000 uE/ml ohne und zwischen 200 uE/ml und 400 uE/ml mit Behandlung. Die Streuung reicht von 800 uE/ml bis 8300 uE/ml ohne und von 50 uE/ml bis 900 uE/ml unter 2-Br-alpha-Ergokryptin. 85 % der gemessenen Werte liegen zwischen 1000 uE/ml und 3000 uE/ml vor und zwischen 50 uE/ml und 600 uE/ml unter Therapie.

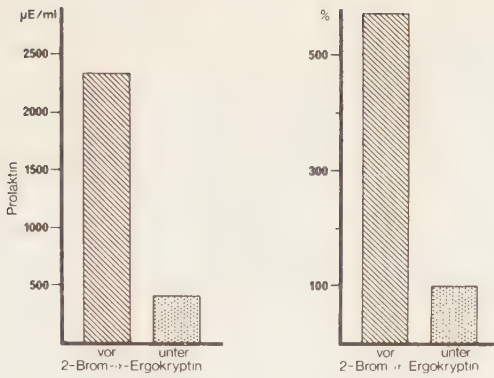


Abb. 6. Die Mittelwerte der Prolaktinkonzentration im Serum vor und während der Behandlung mit 2-Br-alpha-Ergokryptin

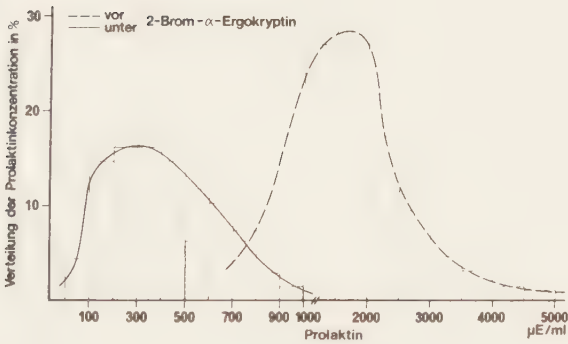


Abb. 7. Die prozentuale Verteilung der Serum- Prolaktinkonzentration vor und unter der Therapie mit 2-Br-alpha-Ergokryptin

### III. Falldarstellung

Von 7 Patientinnen mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe werden die Konzentrationen von Prolaktin, Östradiol und Progesteron, außerdem noch die Basaltemperaturkurven vor und unter der Behandlung mit 2-Br-alpha-Ergokryptin dargestellt. Die Klinik dieser 7 Patientinnen ist in Tabelle 3 zusammengestellt.

#### Fall 1:

Eine 28-jährige Patientin (B.E.) hatte seit Eintritt der Menarche mit 14 Jahren bis zu ihrem 18. Lebensjahr regelmäßig menstruiert. Nach 9-monatiger Einnahme eines Ovulationshemmers stellte sich keine Spontanperiode mehr ein. Außerdem gab sie eine seit 6 Jahren bestehende Galaktorrhoe aus beiden Mammae an. Nach achtjähriger Ehesterilität wurden wegen der Anovulation Behandlungen mit Clomiphen und Gonadotropinen durchgeführt; sie blieben erfolglos. Der Genitalbefund war bis auf einen hypoplastischen Uterus normal. Eine neurologische und ophthalmologische Untersuchung ergaben keine Hinweise auf das Vorliegen eines Hypophysentumors.

Nach einmonatiger Einnahme von 5 mg 2-Br-alpha-Ergokryptin/d (Abb.8) sistierte die Galaktorrhoe und es kam zu einer Ovulation mit anschließender Menstruation. Erst als die Dosis auf 10 mg/d erhöht wurde, folgte nach weiteren 3 Monaten erneut ein biphasischer Zyklus. Nach 5-monatiger Behandlung kam es zur Konzeption. Die Serum-

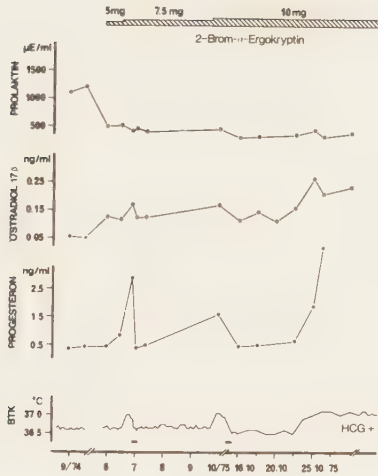


Abb. 8. Fall 1: 28-jährige Patientin (B.E.) mit einer seit 10 Jahren bestehenden sekundären Amenorrhoe und einer vor 6 Jahren erstmals aufgetretenen Galaktorrhoe; Prolaktin-Östradiol- und Progesteronkonzentration sowie Basaltemperaturkurve (schwarze Balken: Menses) vor und während 2-Br- $\alpha$ -Ergokryptintherapie.

Prolaktinkonzentration fiel von 1100 uE/ml bis 1200 uE/ml auf 250 uE/ml bis 500 uE/ml während der Behandlung. Zugleich erhöhte sich die Serum-Östradiol-17  $\beta$ -Konzentration, die vor Therapiebeginn mit 50 pg/ml bis 60 pg/ml unterhalb des Normalbereiches lag, während des ersten und zweiten Zyklus auf Werte zwischen 130 pg/ml und 170 pg/ml, während des dritten Zyklus auf Werte bis zu 270 pg/ml. Die Ausgangswerte der Serumprogesteronkonzentration lagen bei 0,5 ng/ml. Während der ersten Gestagenphase stiegen sie auf 3 ng/ml an, fielen dann wieder auf 0,5 ng/ml und erreichten kurz nach der zweiten Ovulation 1,8 ng/ml. Im dritten Zyklus lag die Progesteronkonzentration zu Beginn der Lutealphase bei etwas über 4 ng/ml.

22 Tage nach der dritten Ovulation wurde bei positivem HCG-Test die 2-Br-alpha-Ergokryptin-Behandlung abgebrochen. Inzwischen wurde die Patientin von einem gesunden Kind entbunden.

#### Fall 2:

Die 27-jährige Patientin (C.I.) hatte seit Eintritt ihrer Menarche mit 12 bis zum 17. Lebensjahr unregelmäßige menstruelle Zyklen. Nach Einnahme eines Ovulationshemmers über 3 Jahre hinweg stellte sich keine spontane Blutung mehr ein. Außerdem besteht seit 5 Jahren eine Galaktorrhoe aus beiden Mammæ. Der Genitalbefund wies keine Besonderheiten auf. Die Basaltemperatur zeigte keinen biphasischen Rhythmus. Ein Versuch mit Clomiphen wegen primärer Ehesterilität führte zwar

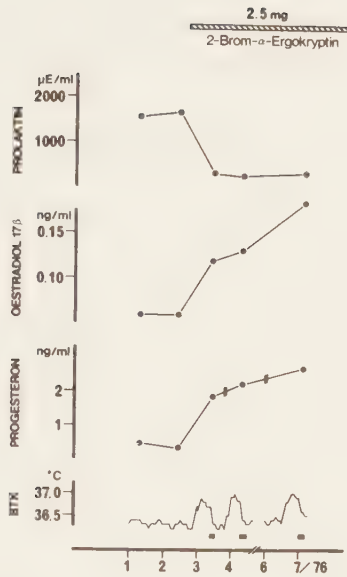


Abb. 9. Fall 2: 27-jährige Patientin (C.I.) mit einer seit 10 Jahren bestehenden sekundären Amenorrhoe ohne Galaktorrhoe; Prolaktin-, Östradiol- und Progesteronkonzentration sowie Basaltemperaturkurve (Schwarze Balken: Menses) vor und während 2-Br-alpha-Ergokryptintherapie.

zu einer Blutung aber zu keiner Ovulation. Die röntgenologische Untersuchung der Sella turcica ergab einen normalen Befund, ebenso die Prüfung des Gesichtsfeldes.

Nach einwöchiger Einnahme von 2,5 mg 2-Br-alpha-Ergokryptin/d (Abb. 9) kam es zu einem biphasischen Zyklus mit anschließender Regelblutung. Unter Fortsetzung der Therapie stellte sich ein normaler Zyklusverlauf ein. Die Spontansekretion verringerte sich und sistierte schließlich ganz. Die pathologisch erhöhte Prolaktinkonzentration zwischen 1500 uE/ml und 1600 uE/ml fiel während der Behandlung auf Werte zwischen 200 uE/ml und 300 uE/ml. Die Serum-Östradiolkonzentration, die vor Therapiebeginn mit 60 pg/ml unterhalb des Normbereiches lag, erreichte während der Einnahme das 2- bis 3-fache der Ausgangswerte. Die Progesteronkonzentration lag vor Einnahmebeginn bei 0,5 ng/ml, während der Behandlung jeweils am Ende der Lutealphase zwischen 2 ng/ml und 3 ng/ml. Eine Schwangerschaft ist bis zum jetzigen Zeitpunkt der Therapie noch nicht eingetreten.

#### Fall 3:

Bei einer 36-jährigen Patientin (G.R.) entwickelte sich vor 13 Jahren eine sekundäre Amenorrhoe. Seit Eintritt der Menarche mit 14 bis zum 23. Lebensjahr hatte sie einen regelmäßigen Menstruationszyklus. Eine Galaktorrhoe konnte nicht festgestellt werden. Der Genitalbefund war unauffällig. Die Basaltemperatur verlief monophasisch. Die endokrinologische Untersuchung ergab einen erhöhten Serum-Prolaktinspiegel von

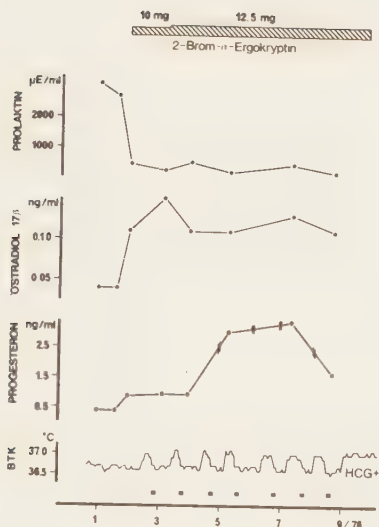


Abb. 10. Fall 3: 36-jährige Patientin (G.R.) mit einer seit Jahren bestehenden sekundären Amenorrhoe ohne Galaktorrhoe; Prolaktin-, Östradiol- und Progesteronkonzentration sowie Basaltemperaturkurve (schwarze Balken: Menses) vor und während 2-Br- $\alpha$ -Ergokryptintherapie.

1200 uE/ml. Bei der folgenden neurologischen und ophthalmologischen Untersuchung wurde ein intrasellärer raumfordernder Prozeß festgestellt. Da ein dringender Kinderwunsch bestand, versuchte man, den Tumor (Mikroadenom vom Mischtyp) selektiv zu entfernen. Bei erhaltener HVL-Funktion war die Prolaktinkonzentration zwar stark gegenüber den präoperativen Werten abgefallen, aber noch immer mit 2800 uE/ml bis 3000 uE/ml über den Normbereich erhöht.

2 1/2 Wochen nach Beginn der Therapie mit 10,0 mg/d bzw. 12,5 mg/d 2-Br-alpha-Ergokryptin stellte sich der erste von insgesamt 8 normal verlaufenen biphasischen Zyklen ein (Abb.10). Die Prolaktinkonzentration fiel von 3000 uE/ml auf 300 uE/ml bis 500 uE/ml. Von Ausgangswerten bei 40 pg/ml stiegen die Östradiol-17  $\beta$ -Konzentrationen nach Behandlungsbeginn auf das 3- bis 4-fache. Die Progesteronkonzentrationen, deren prätherapeutische Werte bei 0,4 ng/ml lagen, erhöhten sich auf knapp 1 ng/ml präovulatorisch und auf Werte zwischen 3 ng/ml und 4 ng/ml postovulatorisch.

Nach der 8. Ovulation seit Therapiebeginn blieb die Basaltemperatur erhöht, der HCG-Test fiel nach 20 Tagen positiv aus; die Behandlung wurde abgebrochen.

#### Fall 4:

Seit der Entbindung eines gesunden Mädchens vor 9 Jahren klagte eine 38-jährige Patientin (M.I.) über das Ausbleiben ihrer Periode. Bis zur Schwangerschaft hatte sie seit

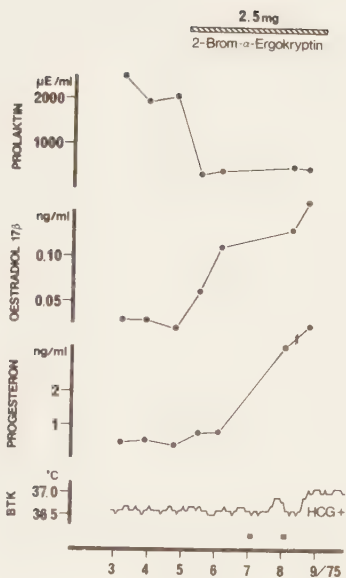


Abb. 11. Fall 4: 38-jährige Patientin (M.I.) mit einer seit 9 Jahren bestehenden postpartalen Amenorrhoe ohne Galaktorrhoe; Prolaktin-, Östradiol- und Progesteronkonzentration sowie Basaltemperaturkurve (schwarze Balken: Menses) vor und während 2-Br-alpha-Ergokryptintherapie.

dem 14. Lebensjahr einen regelmäßigen menstruellen Zyklus. Eine Galaktorrhoe konnte nicht festgestellt werden. Der Genitalbefund war bis auf einen hypoplastischen Uterus unauffällig. Die Basaltemperaturkurve zeigte keinen biphasischen Rhythmus. Die ophthalmologische und neurologische Untersuchung ergaben keine Hinweise auf das Vorliegen eines Hypophysentumors.

Nach 2 1/2 monatiger Einnahme von 2,5 mg/d 2-Br-alpha-Ergokryptin konnte eine Spontanperiode ausgelöst werden (Abb.11). Im Anschluß daran stellten sich zwei biphasische Zyklen ein. Die vor Therapiebeginn erhöhten Prolaktinkonzentrationen von 1900 uE/ml bis 2500  $\mu$ E/ml fielen auf Werte zwischen 300 uE/ml und 500  $\mu$ E/ml. Im Verlauf der Behandlung stieg der Östradiolspiegel von 30 pg/ml auf das 4- bis 5-fache der Ausgangswerte. Die Progesteronkonzentrationen lagen vor Einnahmebeginn bei 0,5 ng/ml, stiegen unter 2-Br-alpha-Ergokryptin auf knapp 1 ng/ml und erreichten in den beiden biphasischen Zyklen postovulatorische Werte zwischen 3 ng/ml und 4 ng/ml.

18 Tage nach der 2. Ovulationsauslösung war die Basaltemperatur noch immer erhöht, der HCG-Test fiel positiv aus; die 2-Br-alpha-Ergokryptin-Behandlung wurde abgebrochen. Inzwischen wurde die Patientin von einem gesunden Mädchen entbunden.

Fall 5:

Eine 33-jährige Patientin (N.M.) hatte vom 14. bis zum 18. Lebensjahr einen regelmäßigen menstruellen Zyklus.

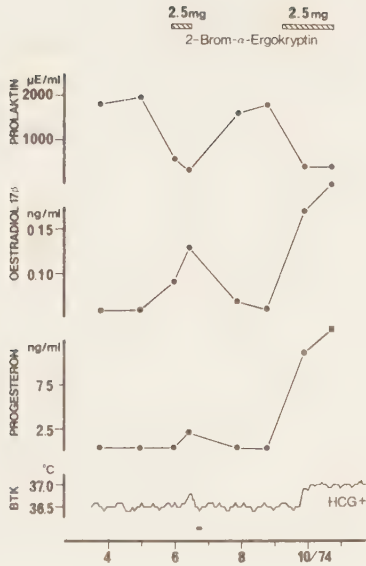


Abb. 12. Fall 5: 33-jährige Patientin (N.M.) mit einer seit 15 Jahren bestehenden sekundären Amenorrhoe und Galaktorrhoe; Prolaktin-, Östradiol- und Progesteronkonzentration sowie Basaltemperaturkurve (schwarze Balken: Menses) vor und während 2-Br- $\alpha$ -Ergokryptintherapie.

seither trat keine spontane Blutung mehr auf; außerdem bestand eine beidseitige Galaktorrhoe. Der Genitalbefund war bis auf einen hypoplastischen Uterus unauffällig. Die Basaltemperatur verlief monophasisch. Therapieversuche wegen einer 6-jährigen primären Ehesterilität mit Clomiphen und HMG/HCG zeigten nicht den gewünschten Erfolg. Bei der endokrinologischen Untersuchung wurden erhöhte Prolaktinkonzentrationen zwischen 1800  $\mu$ E/ml und 2000  $\mu$ E/ml festgestellt. Durch die ophthalmologischen und neurologischen Befunde wurde ein Hypophysentumor ausgeschlossen.

Ein Versuch mit 2,5 mg/d 2-Br-alpha-Ergokryptin senkte den Prolaktinspiegel auf 300 uE/ml (Abb.12). Die Östradiolkonzentration stieg von 60 pg/ml auf 130 pg/ml an, die Progesteronkonzentration von 0,5 ng/ml auf 2 ng/ml. Die Basaltemperaturkurve zeigte 12 Tage nach Therapiebeginn einen leichten Anstieg und eine verkürzte Lutealphase mit anschließender Spontanblutung. Wegen Unverträglichkeit wurde die Behandlung nach 18 Tagen wieder abgebrochen. Der Prolaktinspiegel stieg darauf wieder auf 1800 uE/ml an. Die Östradiol- und Progesteronkonzentrationen fielen auf Werte wie vor Behandlung. Die Basaltemperaturkurve war wieder monophasisch.

3 Monate nach Ende des ersten Versuches wurden erneut 2,5 mg/d verabreicht. Die Prolaktinkonzentration senkte sich auf 350 uE/ml; die Östradiolspiegel stiegen auf Werte zwischen 170 pg/ml und 200 pg/ml. 16 Tage nach Therapiebeginn konnte in der Basaltemperaturkurve eine hypertherme Phase nachgewiesen werden.

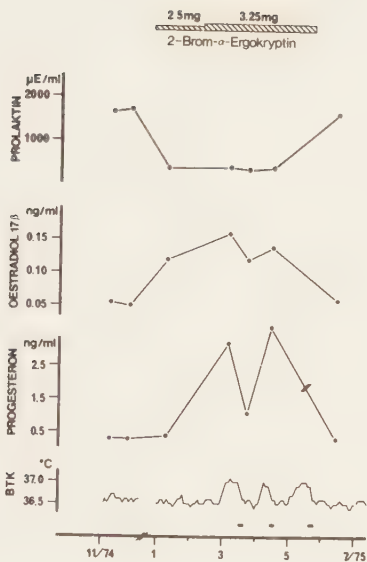


Abb. 13. Fall 6: 36-jährige Patientin (S.W.) mit einer seit 13 Jahren bestehenden sekundären Amenorrhoe und Galaktorrhoe; Prolaktin-, Östradiol- und Progesteronkonzentration sowie Basaltemperaturkurve (schwarze Balken: Menses) vor und während 2-Br- $\alpha$ -Ergokryptintherapie.

Die Progesteronkonzentrationen lagen in dieser Zeit zwischen 11 ng/ml und 14 ng/ml.

3 Wochen nach der Ovulation fiel der HCG-Test positiv aus, die Behandlung wurde abgebrochen. Inzwischen wurde die Patientin von einem gesunden Mädchen entbunden.

Fall 6:

Eine 36-jährige Patientin (S.W.) hatte seit Eintritt der Menarche mit 12 Jahren regelmäßige menstruelle Zyklen. Seit dem 21. Lebensjahr kam es zu einem langsamen Sistieren der Periode innerhalb von 2 Jahren. Außerdem gab sie eine seit 13 Jahren bestehende Spontansekretion aus beiden Mammae an. Nach Therapieversuchen wegen primärer Ehesterilität mit HMG/HCG wurde sie vor 6 bzw. 4 Jahren von 2 gesunden Kindern entbunden. Nach diesen Schwangerschaften kam es wieder zu einer Amenorrhoe und massiven Galaktorrhoe. Die gynäkologische Untersuchung ergab einen unauffälligen Befund. Die Basaltemperatur zeigte keinen biphasischen Rhythmus. In der Schädelröntgenaufnahme stellte sich eine ballonierte doppel konturierte Sella turcica im Sinne einer primären Sellaveränderung dar.

Nach Einnahme von 2,5 mg/d 2-Br-alpha-Ergokryptin sistierte nach 5 Wochen die Spontansekretion (Abb.13). Im dritten Monat nach Therapiebeginn stellte sich der erste von insgesamt 3 biphasischen Zyklen ein. Der Serumprolaktinspiegel fiel von 1700  $\mu$ E/ml vor der Behandlung auf Werte zwischen 300  $\mu$ E/ml und 400  $\mu$ E/ml ab. Die Östradiolkonzentrationen, die mit 50 pg/ml bis 60 pg/ml unterhalb des Normbereiches lagen, erhöhten sich

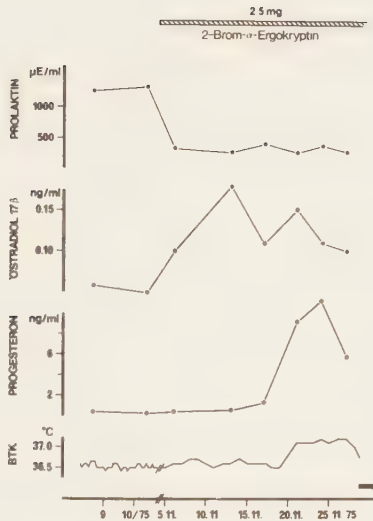


Abb. 14. Fall 7: 24-jährige Patientin (S.G.) mit einer seit 4 Jahren bestehenden sekundären Amenorrhoe und Galaktorrhoe; Prolaktin-, Östradiol- und Progesteronkonzentration sowie Basaltemperaturkurve (schwarze Balken: Menses) vor und während 2-Br- $\alpha$ -Ergokryptintherapie.

auf 120 pg/ml bis 170 pg/ml. Die Ausgangswerte der Progesteronkonzentrationen lagen bei 0,3 ng/ml. Zu Beginn der ersten Gestagenphase stiegen die Progesteronspiegel auf 3,2 ng/ml, fielen in der zweiten präovulatorischen Phase wieder ab und erreichten postovulatorisch 4,0 ng/ml.

Die Prolaktin-, Östradiol- und Progesteronkonzentrationen kehrten nach Absetzen von 2-Br-alpha-Ergokryptin zu ihren Ausgangswerten zurück. Die Basaltemperaturkurve wurde monophasisch; es kam wieder zur Galaktorrhoe beidseits.

#### Fall 7:

Eine 24-jährige Patientin (S.G.) hatte bis zu ihrem 17. Lebensjahr seit Eintritt der Menarche mit 12 unregelmäßige Zyklen. Nach 3-jähriger Einnahme eines Ovulationshemmers stellte sich keine Spontanperiode mehr ein. Außerdem bestand seit dem 20. Lebensjahr eine Galaktorrhoe beidseits. Bei einem Therapieversuch mit Clomiphen wegen primärer Ehesterilität wurden 3 Ovulationen ausgelöst. Danach kam es wieder zur Amenorrhoe. Die gynäkologische Untersuchung ergab unauffällige Ovarien und einen normal großen Uterus. Die Basaltemperatur verlief monophasisch.

Nach 3-wöchiger Einnahme von 2,5 mg/d 2-Br-alpha-Ergokryptin kam es zu einer Ovulation mit anschließender Regelblutung (Abb. 14) Die vor Therapiebeginn pathologisch erhöhten Prolaktinkonzentrationen von 1200  $\mu$ E/ml bis 1300  $\mu$ E/ml senkten sich auf Werte zwischen 300  $\mu$ E/ml und 400  $\mu$ E/ml. Die auf 50 pg/ml erniedrigten Östradiolwerte stiegen während der Behandlung

| Nr. | Pat.<br>Alter | Menarche<br>Alter | frühere<br>Schwang.      | Dauer d.<br>Amenorrh. | Dauer d.<br>Galaktorrh. | Sella<br>(N=normal<br>(V=vergrößert) | hPRL<br>(uE/ml)                    | frühere<br>Therapie   | Erfolg:<br>Ovulat.,Gravid.                                   |
|-----|---------------|-------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------|
| 1   | B.E.<br>28J.  | 14J.              | 2 Aborte<br>(Clomiphene) | 10J.                  | 6J.                     | N                                    | 1200                               | Clomiphene<br>HMG/HCG | 3 ja                                                         |
| 2   | C.I.<br>24J.  | 12J.              | —                        | 4J.                   | 2J.                     | N                                    | 1600                               | Clomiphene            | Ovul.<br>unter<br>Thera-<br>pie<br>kein<br>Kinder-<br>wunsch |
| 3   | G.R.<br>36J.  | 14J.              | —                        | 13J.                  | —                       | V                                    | vor Operat.<br>12000<br>n.Op. 3000 | Adenom<br>entfernt    | 8 ja                                                         |
| 4   | M.I.<br>38J.  | 14J.              | 1                        | 9J.                   | —                       | N                                    | 2500                               | —                     | 2 ja<br>1<br>33<br>1                                         |
| 5   | N.M.<br>33J.  | 14J.              | —                        | 15J.                  | 15J.                    | N                                    | 2000                               | Clomiphene<br>HMG/HCG | 2 ja                                                         |
| 6   | S.W.<br>36J.  | 12J.              | 2<br>(HMG/HCG)           | 15J.                  | 13J.                    | V                                    | 1700                               | HMG/HCG               | 3 nein                                                       |
| 7   | S.G.<br>24J.  | 12J.              | —                        | 3J.                   | 2J.                     | N                                    | 1300                               | Clomiphene            | 4 nein                                                       |

Tabelle 3. Klinische Informationen über 7 Patientinnen, die mit 2-Br-alpha-Ergokryptin behandelt wurden.

auf 190 pg/ml, fielen dann wieder ab und erhöhten sich in der Gestagenphase auf 150, pg/ml, um am Ende des Zyklus auf 100 pg/ml abzusinken. Die Progesteronkonzentrationen, die vor Therapiebeginn und während der ersten Phase des Zyklus bei 0,5 ng/ml lagen, stiegen postovulatorisch bis zu Werten von 11 ng/ml an und fielen dann am Ende des Zyklus wieder ab. Während der Behandlung folgten noch zwei, nach dem Absetzen von 2-Br-alpha-Ergokryptin ein weiterer ovulatorischer Zyklus. Seitdem verlief die Basaltemperatur wieder monophasisch. Die während der Behandlung nur noch dezente Galaktorrhoe trat wieder massiv auf.

## DISKUSSION

Das Amenorrhoe-Syndrom hat durch die Erkenntnis, daß es in 12 % bis 17 % der Fälle (97) mit einer Hyperprolaktinämie in ursächlichem Zusammenhang steht, besonders in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Die durch eine Hyperprolaktinämie bedingten primären und sekundären Amenorrhoeen gehen in 90 % mit einer Galaktorrhoe einher (8,69). Verantwortlich für diese Störung ist eine veränderte Prolaktinsekretion, deren Steuerung über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse erfolgt. Spezielle, an Katecholaminen reiche Neurone setzen Neurotransmitter frei, die die Sekretion eines hypothalamischen Hormons (Prolaktin-Inhibitor-Faktor, PIF) regulieren. PIF erreicht den Hypophysenvorderlappen via Hypothalamus-Hypophysenfortsetzungs- und kontrolliert so die hypophysäre Prolaktinsekretion (67,98). Eine selektive Blockade der Tyrosinhydroxylase mit alpha-MT (Tyrosinester) bei Ratten bewirkt einen Abfall der zerebralen Katecholaminkonzentration und einen Anstieg des Serumprolaktins. Die erhöhten Prolaktinkonzentrationen können durch Gabe von L-dopa, das den Block im Tyrosinmetabolismus umgeht und normale Katecholaminkonzentrationen wiederherstellt, bis auf die Ausgangswerte supprimiert werden (57). Injektionen von dopamin in den Hirnventrikel senken die Prolaktinkonzentration bei laktierenden Ratten (57). Dabei muß dopamin ventrikulär verabreicht werden; bei Applikation in das Fortsetzungs-system bleibt eine Wirkung auf das Serumprolaktin aus (45). Die Beobachtungen lassen vermuten, daß dopamin auf spezielle Rezeptoren im Hypothalamus wirkt und dabei PIF freisetzt, der über

das Pfortadersystem den Hypophysenvorderlappen erreicht und dort die Prolaktinsekretion hemmt (45,57).

Für Prolaktin, HGH und MSH existieren sowohl stimulierende wie auch inhibierende Faktoren. Sie spielen im Prolaktinregelkreis die Hauptrolle (67). Der Hypophysenvorderlappen steht dabei unter einer tonischen Hemmung durch PIF (13,32, 81). Dafür spricht auch die Hyperprolaktinämie bei Patientinnen mit einer therapeutischen Hypophysenstielerese (metastasierendes Mamma Ca, Retinopathie diabetica) (89). Während bei Ratten (62) und Rindern (49) ein Prolaktin-Releasing-Faktor (PRF) gefunden worden ist, besteht kein Beweis für seine Existenz beim Menschen. Allerdings zeigen andere Arbeiten (10,29,40,60,90,95), daß TRH oder ein ihm verwandtes Peptid die Prolaktinsekretion stimuliert.

1954 hat Shelesnyak (79) eine Hemmung der luteotropen Funktion der Hypophyse bei Ratten durch Ergotoxin beobachtet. In einer späteren Studie konnte er zeigen (80), daß diese Substanz mit der Hypophyse interferiert. 1968 ist über einen spezifischen Prolaktinhemmer 2-Br-alpha-Ergokryptin von Flückiger und Wagner berichtet worden (22). Wie weitere Untersuchungen ergaben (6,46,58,63), hemmt 2-Br-alpha-Ergokryptin die Prolaktinsekretion bei allen, einschließlich dem Menschen, getesteten Wirbeltieren. Diese Hemmung ist nicht von einer intakten Hypothalamus-Hypophysen-Achse abhängig (36). 2-Br-alpha-Ergokryptin inhibiert in erster Linie die zelluläre Prolaktinsekretion der Hypophyse und

erst an zweiter Stelle die Prolaktinsynthese (64,84). Andere Autoren berichten, daß 2-Br-alpha-Ergokryptin noch eine zentrale Wirkungsebene, wahrscheinlich durch Stimulation der dopamin-Rezeptoren im Hypothalamus, hat (33). Die HGH,TSH und ACTH Sekretion bleibt durch 2-Br-alpha-Ergokryptin uneinflusst (19,84,61). Als Nebenwirkung vergrößert 2-Br-alpha-Ergokryptin die Wasser- und Elektrolytausscheidung durch die Nieren; außerdem treten Kopfschmerzen, Erbrechen, Schwindel und Nausea auf (3,34,35,12). Uterotonische und vaskuläre Effekte sind nicht festgestellt worden (93). 2-Br-alpha-Ergokryptin wird inzwischen zur postpartalen Laktationshemmung eingesetzt. Ganz besonders findet diese Substanz Anwendung bei hyperprolaktinämischer Amenorrhoe und der dadurch bedingten Infertilität (5,15,55,94). Die erhöhten Prolaktinkonzentrationen werden durch 2-Br-alpha-Ergokryptin gesenkt. Damit entfällt die antigonadale Wirkung erhöhter Prolaktinspiegel in der Hypophyse; die zyklusabhängige LH-Östradiol- und Progesteronsekretion kommt wieder in Gang (9,20,103).

In unserer Studie menstruierten 30 von 34 mit 2-Br-alpha-Ergokryptin therapierten Patientinnen während der Behandlung regelmäßig. Die Mittelwerte (Abb.1), sowie die Verteilung (Abb.2 und Abb.3) der Serum-Östradiol-17  $\beta$ -Konzentration verhielten sich unter 2-Br-alpha-Ergokryptin-Therapie wie bei Frauen mit normalem Zyklus. Im Verlauf einer 2-Br-alpha-Ergokryptinbehandlung stiegen die Östradiolkonzentrationen von Zyklus zu Zyklus noch geringfügig an (Abb.4). Ovulationen wurden bei 25 von 34

behandelten Fällen mit Hilfe der Basaltemperaturkurve und dem Serumprogesteronanstieg während der zweiten Zyklushälfte festgestellt. Die Erfolgsrate der Ovulationsauslösung liegt mit 75 % im gleichen Bereich wie sie von anderen Autoren bei der Behandlung des hyperprolaktinämischen Amenorrhoe-Syndrom angegeben wird (43,48,54,65,83,94). Dabei stieg der Mittelwert der Progesteronkonzentration (Abb.5) in der Gestagenphase auf über 5 ng/ml an. Er liegt aber immer noch um 100 % niedriger als bei Frauen mit normalem Zyklus. Dies kann dadurch bedingt sein, daß die Prolaktinkonzentrationen nicht ausreichend genug supprimiert waren, d.h. es wurde zwar eine Ovulation, aber keine suffiziente Corpus luteum-Phase induziert (76,77). In Einzelfällen wurde allerdings auch weiterhin -trotz ausreichend supprimierter Prolaktinwerte- eine Corpus luteum-Insuffizienz beobachtet. Diese Insuffizienz dürfte bei diesen Patientinnen nicht ausschließlich kausal mit einer Hyperprolaktinämie in Verbindung zu bringen sein (74,99). Unter der zusätzlichen Behandlung mit einem Gestagen in der Corpus luteum-Phase trat in zwei Fällen eine Gravidität ein (Abb.10, 12).

Bei allen 4 Patientinnen, die unter 2-Br-alpha-Ergokryptin weiter amenorrhöisch waren, wurde auf operativem Wege ein Hypophysenadenom entfernt. Die Prolaktinkonzentrationen konnten im Anschluß an die Operation mit 2-Br-alpha-Ergokryptin bis in den Normbereich gesenkt werden; die Östradiolkonzentrationen blieben auf prätherapeutischen Werten. Die dabei vermutete postoperative hypophysäre Insuffizienz konnte durch nied-

rige LH- und FSH-Spiegel bei negativ ausgefallenen LHRH-Stimulationstesten bestätigt werden. Im Gegensatz dazu ovulierte eine Patientin mit einem nicht operierten Mikroadenom der Hypophyse nach Senkung des Prolaktinspiegels auf Normwerte und konzipierte im weiteren Verlauf. Die Östradiol- und Progesteronkonzentrationen lagen dabei in demselben Bereich wie bei Frauen mit normalem Zyklus (Abb.8). Im Einklang mit den Ergebnissen anderer Autoren (18,77,83) läßt sich aus diesen Befunden folgern, daß 2-Br-alpha-Ergokryptin nur durch eine Senkung des Prolaktinspiegels mit konsekutiver Normalisierung von LH- und FSH-Konzentrationen bzw. ihres Einflusses auf die Ovarien (68,102) wirkt und nicht direkt die Östradiolsekretion im Ovar stimuliert wird.

Von den von uns untersuchten 30 regelmäßig menstruierenden Patientinnen konnten bei 5 keine Ovulation festgestellt werden. Die zwar etwas angestiegene Östradiolkonzentrationskurve verlief ohne prä-postovulatorische Peaks; die Progesteronkonzentrationen blieben bei monophasisch verlaufender Basaltemperaturkurve auf Höhe der prätherapeutischen Werte. Die Prolaktinkonzentrationen konnten in diesen Fällen nicht unter die oberste Normgrenze gesenkt werden. Der LHRH-Stimulationstest fiel jedoch, im Gegensatz zur prätherapeutischen Zeit, positiv aus. Deshalb und wegen des Anstieges des Östradiolspiegels muß vermutet werden, daß die gonadotrope Wirkung auf die Ovarien durch die gesenkte, aber nicht normalisierte Prolaktinkonzentration zwar gegeben, der LH- und FSH-Peak, der zur

Ovulation benötigt wird, aber ausgeblieben ist. Die Prolaktinspiegel ließen sich trotz Erhöhung der 2-Br-alpha-Ergokryptindosis auf 12,5 mg/d nicht weiter senken. Dabei fehlt zwar die blockierende Wirkung auf die LH- und FSH-Sekretion durch Senkung der Prolaktinspiegel mit 2-Br-alpha-Ergokryptin, ein LH- und FSH-Peak ist aber erst bei Erniedrigung der Prolaktinkonzentrationen auf Normwerte zu erwarten. Der Grund für das Ausbleiben einer ausreichenden Senkung bei Ausgangswerten von 1500 uE/ml - 2500 uE/ml ist unbekannt.

Neben einer antigonadalen hypophysären Wirkung haben erhöhte Prolaktinspiegel noch einen direkten Effekt auf menschliche Granulosazellen des Ovars, indem die Progesteronproduktion gehemmt wird (59). Zu einer ausreichenden Progesteronproduktion darf aber, wie verschiedene Untersuchungen zeigten (21, 76,91), die Prolaktinsekretion durch 2-Br-alpha-Ergokryptin nicht vollständig unterdrückt werden. Andererseits berichten Linquette und Jörgensen (44,53) von hypophysektomierten Frauen, die auf eine exogen induzierte Ovulation hin konzipierten, also trotz Fehlens von Prolaktin ausreichend Progesteron sekretiert hatten. Es bleibt also zu klären, ob durch die Senkung der Prolaktinkonzentrationen mit 2-Br-alpha-Ergokryptin auf Normwerte die hyperprolaktinämische Anovulation nicht an zwei Angriffspunkten beeinflusst wird: Einmal auf hypophysärer Ebene, zum Zweiten durch Wegfall der blockierenden Wirkung des Prolaktins für Gonadotropine am Ovar.

Vor der Behandlung mit 2-Br-alpha-Ergokryptin unterzogen sich 8 unserer Patientinnen einer Therapie mit Clomiphen bzw. HMG/HCG.

Bei einer Patientin kam es dabei zweimal zu einer frühzeitigen Beendigung einer Clomiphenschwangerschaft; eine andere (Abb.13) wurde nach zwei HMG/HCG-Kuren von zwei gesunden Kindern entbunden. Es ist allerdings unbekannt, ob bei ihnen zu diesen Zeitpunkten schon eine Hyperprolaktinämie bestand. Bei beiden konnte nach diesen Schwangerschaften weder mit HMG/HCG noch mit Clomiphen nochmals eine Ovulation ausgelöst werden. Die übrigen 6 Patientinnen (3 davon in Abb.8,9,12) ovulierten weder auf HMG/HCG noch auf Clomiphen. Unter 2-Br-alpha-Ergokryptin kam es bei allen 8 Frauen zu regelmäßigen ovulatorischen Zyklen. Die bei Behandlungsbeginn niedrigen Östradiolspiegel lagen während der Therapie im Bereich von Frauen mit normalem Zyklus. Diese Befunde unterstreichen, daß erhöhte Prolaktinkonzentrationen nicht nur zentral die LH/FSH Sekretion vermindern (s.o.), sondern auch die Wirkungen von LH und FSH auf das Ovar blockieren. Dies wird auch durch Befunde bei einer Patientin mit einem Forbes-Albright-Syndrom bestätigt, bei der nach operativer Entfernung des Adenoms trotz 2-Br-alpha-Ergokryptintherapie weiterhin eine Hyperprolaktinämie bestand; sowohl Östradiol- wie Progesteronkonzentrationen veränderten sich bei dem Versuch einer Ovulationsauslösung mit HMG/HCG nicht. Die exogen zugeführten Gonatropine führten zu keiner Stimulation der Ovarien. Die ovulationsunterdrückende Wirkung erhöhter Prolaktinspiegel beim Amenorrhoe-Galaktorrhoe-Syndrom erfolgt also nicht durch hypophysäre Gonadotropinsekretionshemmung, sondern auch durch

blockierende Wirkung auf die Gonadotropine am Ovar (6,26,72). Ein direkter Einfluß von 2-Br-alpha-Ergokryptin auf die hormonalen, zur Ovulation führenden Mechanismen und die anschließende Progesteronsekretion besteht nicht (7,18).

von den 34 behandelten Patientinnen kamen 16 wegen dringendem Kinderwunsch in die Sprechstunde. 12 davon, also 75 %, wurden unter 2-Br-alpha-Ergokryptin gravid; (4 Patientinnen in Abb. 8,10,11,12); die Erfolgsrate deckt sich mit den Angaben anderer Autoren (54,65,94). Alle 12 Gravide wurden in unserer Klinik von gesunden Kindern entbunden. Bei Schwangerschaft wurde 2-Br-alpha-Ergokryptin sofort abgesetzt. Eine schädliche Wirkung auf Mutter und Kind konnte von uns (97), wie auch von del Pozo (17) und Besser (6), bisher nicht nachgewiesen werden. Beim Mann einer der 4 nicht konzipierenden Patientinnen (Abb.14) wurde eine Oligozoospermie festgestellt; eine Patientin hat ein nicht operiertes Forbes-Albright-Syndrom; bei den zwei anderen Patientinnen (ein Fall in Abb.9) sind die Gründe für das Ausbleiben einer Gravidität unbekannt. Nach Beendigung der Schwangerschaft trat bei allen 12 Patientinnen das Amenorrhoe-Galaktorrhoe-Syndrom wieder auf. Von den 30 mit Laktation behandelten Patientinnen sistierte die Galaktorrhoe bei 22 während der Behandlung, bei 6 ging sie erheblich zurück. Zwei Patientinnen mit einem nicht operierten Forbes-Albright-Syndrom bemerkten keine Verbesserung. Ähnliche Zahlen für das Sistieren der Galaktorrhoe werden auch von anderen Autoren berichtet (48,73).

Ein Dauererfolg kann mit 2-Br-alpha-Ergokryptin nicht erzielt werden. Nach Absetzen der Substanz tritt sowohl Amenorrhoe wie Galaktorrhoe im selben Ausmaß wie vor Einnahme wieder auf. Parallel damit verläuft der Anstieg der Prolaktinkonzentration auf prätherapeutische Werte. Die Zeiten vom Einnahmeende bis zum Wiederauftreten der Amenorrhoe waren allerdings unterschiedlich lang; sie reichten von einem bis zu sechs Monaten. In diesem Zeitraum stellte sich auch die Hyperprolaktinämie wieder ein. Damit parallel verlief der Abfall der Östrogene auf die Ausgangswerte. Es besteht also ein direkter Zusammenhang zwischen Hyperprolaktinämie und niedrigen Östradiolkonzentrationen, der aber nicht mit der Höhe des Prolaktinspiegels korreliert.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß 2-Br-alpha-Ergokryptin keine stimulierende Wirkung auf die Ovarien im Sinne einer vermehrten Östradiolsekretion hat. Ovulationsauslösend wirkt 2-Br-alpha-Ergokryptin nur durch eine genügende Senkung der Prolaktinkonzentration; dadurch wird die inhibierende Wirkung des Prolaktins auf die Gonadotropinsekretion, bzw. die blockierende für die Gonadotropine am Ovar aufgehoben.

#### ZUSAMMENFASSUNG:

Es wurden die Östradiol-17  $\beta$ -, Progesteron- und Prolaktinkonzentrationen von 45 Frauen, die sich auf Grund eines hyperprolaktinämisch bedingten Amenorrhoe-Galaktorrhoe-Syndroms in klinische Behandlung begaben, bestimmt. Die Einfachheit der hier beschriebenen radioimmunologischen Östradiol-17  $\beta$ - und Progesteronbestimmung erklärt die hohe Präzision der Methode und die niederen Variationskoeffizienten zwischen 3,4 % und 8,7 %. Die Richtigkeit der Methode wurde durch die Wiederfindung bestimmter Mengen Östradiol und Progesteron, die männlichem Serum zugesetzt wurden, ermittelt. Dabei ergaben sich Variationskoeffizienten zwischen 2,1 % und 10 %.

Von 34 der 45 Patientinnen, die die Therapie nicht unterbrachen, ovulierten unter 2-Br-alpha-Ergokryptin 25 regelmäßig. Die Galaktorrhoe sistierte bei 22, bei 6 ging sie deutlich zurück. Die Östradiolkonzentrationen stiegen im Mittel von 68,1 pg/ml ohne Therapie auf 154,4 pg/ml mit Therapie an, also auf Werte, die im Bereich von Frauen mit normalem Zyklus liegen (167,9 pg/ml). Der Mittelwert der Progesteronkonzentration von 0,43 ng/ml vor Behandlungsbeginn veränderte sich während der Behandlung auf 5,2 ng/ml während der Corpus luteum-Phase. Die mittlere Prolaktinkonzentration fiel von 2334 uE/ml vor Therapie auf 408 uE/ml während der Therapie. Von 16 mit dringendem Kinderwunsch behandelten Patientinnen wurden 12 in unserer Klinik von

gesunden Kindern entbunden.

Aus den von uns erhobenen Befunden kann gefolgert werden, daß 2-Br-alpha-Ergokryptin nicht direkt die Östrogensekretion der ovariellen Granulosazellen stimuliert. Vielmehr wirkt 2-Br-alpha-Ergokryptin allein durch die Senkung der Prolaktinkonzentration; dadurch entfällt sowohl die hemmende Wirkung erhöhter Prolaktinspiegel auf die hypophysäre Gonadotropinsekretion als auch die blockierende Wirkung auf die Gonadotropine am Ovar.

LITERATUR

1. Ahumada, J.C. und del Castillo, E.B.: Amenorrhea y galactorrhea. Bol. Soc. obst. y gin. Buenos Aires 11, (1932) 64
2. Archer, D.F., Nankin, H.R., Gabos, P.F., Masson, J., Nosetz, S., Wadhwa, S.R., Josimovich, J.B.: Serum prolactin in patients with inappropriate lactation. Amer. J. Obstet. Gynec. 119, (1974) 466
3. Benedek-Jaszmann, L.J., Lequin, R.M., Sternthal, V.: Treatment of premenstrual syndrome with bromocryptine. Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 193, (1975) 29
4. Besser, G.M., Edwards, C.R.W.: Galactorrhoea. Brit. med. J. 2, (1972) 280
5. Besser, G.M., Parke, L., Edwards, C.R.W., Forsyth, J.A., Mc Neilly, A.S. Galactorrhea: successful treatment with reduction of plasma prolactin level by Brom-ergocryptine. Brit. med. J. 3, (1972) 669
6. Besser, G.M., Thorner, M.O., Wass, J.A.H.: Hyperprolactinemia-hypogonadism syndrome - medical treatment. In: James, V.H.T. (Ed.): Endocrinology. Amsterdam, Oxford: Excerpta Medica (1977)
7. Billeter, E., Flückiger, E.: Evidence for a luteolytic function of prolactin in the intact cycling rat using 2-Br-alpha-ergocryptine (cB154). Experientia (Basel) 27, (1971) 464

8. Bohnet, H.G., Dahlen, H.G., Schneider, H.P.G.: Hyperprolactinemic anovulatory syndrome. Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 193, (1975) 26
9. Bohnet, H.G., Dahlen, H.G., Schneider, H.P.G.: Hyperprolactinemia and pulsatile LH-fluctuation. Acta endocr., Suppl. 184, (1974) 109
10. Bowers, C.J., Friesen, H.G., Hwang, P., Guyda, H., Folkers, R.: Prolactin and thyrotropin release in man by synthetic pyroglutamylhistidylprolinamide. Biochem. Biophys. Res. Comm. 45, (1971) 1033
11. Bryant, G.D., Siler, T.M., Greenwood F.C., Pasteels, J.L., Robyn, C., Herbinont, P.O.: Radioimmunoassay of a human prolactin in plasma. Hormones 2, (1971) 139
12. Burstyn, P.G., Horrobin, D.F., Manku, M.S.: Saluretic action of aldosterone in the presence of increased salt intake and restoration of normal action by prolactin or by oxytocin. J. Endocr. 55, (1972) 368
13. Calaf, J.L., Pasteels, J.L., Robyn, C.: Protein hormone release by human fetal pituitaries in tissue culture. IV. International Congress of Endocrinology. Excerpta Medica, Amsterdam, Abstract No. 80 (1972)
14. Chiari, J.B.V.L., Braun, C. und Spaeth, J.: Klinik der Geburtshilfe und Gynäkologie, Erlangen, Ferdinand Enke, (1852-1855) 371

15. Copinschi, G., L'Hermite, M., Pasteels, J.L., Robyn, C.:  
2-Br-alpha-ergocryptine (CB 154) inhibition of prolactin  
secretion and galactorrhea in a case of pituitary tumor.  
In: Hormones and Antagonists, Hubimont, P.O., Hendeles,  
S.M., Preumont, P. (edit.) S. Karger (Basel) p. 128 (1972)
16. Del Pozo, E., Brun, R., Varga, L., Friesen, H.: The inhi-  
bition of prolactin secretion in man by CB 154 (2-Br-alpha-  
ergocryptine). J.clin. Endocrinol. Metab. 35, (1972) 768
17. Del Pozo, E., Darragh, A., Lancranjan, J., Ebeling, D.,  
Burmeister, P., Bühler, F., Marbach, P., Braun, P.: Effect  
of bromocryptine on the endocrine system and fetal develop-  
ment. Clin. Endocr. 6, Suppl, (1977) 478
18. Del Pozo, E., Goldstein, M., Friesen, H., Brun del Re, R.,  
Eppenberger, U.: Lack of action of prolactin suppression  
on the regulation of the human menstrual cycle. Amer. J.  
Obstet Gynec. 123, (1975) 719
19. Del Pozo, E., Varga, L., Wyss, H., Tolis, G., Friesen, H.,  
Wenner, R., Vetter, L., Uettwiler, A.: Clinical and hormo-  
nal response to bromocriptin (CB 154) in the galactorrhea  
syndromes J. clin. Endocrinol. and Metab. 39, (1974) 18
20. Delvoye, P., Taubert, H.D., Jürgensen, O., L'Hermite, M.,  
Delongue, J., Robyn, C.: Influence of circulating prolac-  
tin increased by a psychotropic drug on gonadotrophin and  
progesterone secretion. Acta enocr., Suppl. 184, (1974) 110
21. Döhler, K.D., Wuttke, W.: Total blockade of phasic pituitary  
prolactin release in rats: Effect on serum LH and progesterone  
during the estrous cycle and pregnancy. Endocrinology 94,  
(1974) 1595

22. Flückiger, E., Wagner, H.R.: 2-Br-alpha-Ergokryptin:  
Beeinflussung von Fertilität und Laktation bei der Ratte.  
*Experientia* (Basel) 24, (1968) 1130
23. Forbes, A.P., Hennemann, P.H., Griswold, G.C., Albright,  
F.: Syndrome characterized by galactorrhea-amenorrhea and  
low urinary FSH: comparsion with acromegaly and normal  
laction. *J. clin. Endocr.* 14, (1954) 265
24. Forsyth, J.A., Edwards, C.R.W.: Human prolactin: Its  
isolation, assay and clinical applications. *Clin. Endocr.*  
1, (1972) 293
25. Fournier, P.J.R., Desjardins, P.D., Friesen, H.G.: Current  
understanding of human prolactin physiology and its diag-  
nostic and therapeutic applications: A review. *Amer. J.*  
*Obstet. Gynec.* 118, (1974) 337
26. Franks, S., Murray, M.A.F., Jequier, A.M., Steele, S.J.,  
Nabarro, J.D.N., Jacobs, H.S.: Incidence and significance  
of hyperprolactinaemia in women with amenorrhea. *Clin.*  
*Endocr.* 4, (1975) 597
27. Frantz, A.G., Habif, D.V., Hyman, A.H., Suh, K.H., Sassin,  
J.F., Zimmermann, E.A., Noel, G.L., Kleinberg, D.L.: Physio-  
logical and pharmacological factors afferting prolactin  
secretion, including its suppression by L-Dopa in the treat-  
ment of breast cancer. In: *Human Prolactin*, Pasteels, J.L.,  
Ebling, F.J.G. *Excerpta med.* (Amst.) American Elsevier  
New York, (1973) 273
28. Frantz, A.G., Kleinberg, D.L., Noel, G.L.: Studies on prolac-  
tin in man. *Recent Progr. Hormone Res.* 28, (1972) 527

29. Friesen, H., Guyda, H., Hwang, P., Tyson, J.E., Barbeau, A.: Functional evaluation of prolactin secretion: A guide to therapy. J. clin. Invest. 51, (1972) 706
30. Frommel, R.: Ueber puerperale Atrophie des Uterus. Ztschr. Geburtsh. Gynäk. 7, (1881-1882) 305
31. Gambrell, R.D.jr., Greenblatt, R.B., Mahesh, V.B.,: Post-pill and pill related amenorrhea-galactorrhea. Amer.J. Obstet. Gynec. 110, (1971) 838
32. Greenwood, F.C., Siler, T.M.: Isolation and characterization of human prolactin from medium of fetal adenohypophyseal organ cultures. IV. International Congress of Endocrinology. Excerpta Medica, Amsterdam, Abstract No. 39 (1972)
33. Hökfelt, T., Fuxe, K.: On the morphology and the neuro-endocrine role of the hypothalamic catecholamine neurons. In: Brain-Endocrine Interaction, Knigge, K.M., Scott, D.E., Weindl, A. (edit). S. Karger (Basel) p. 181 (1972)
34. Horrobin, D.F., Burstyn, P.G., Lloyd, I.J., Durkin, N., Lipton, A., Muiruri, K.H.: Actions of prolactin on human renal function. Lancet 1971 II, 352
35. Horrobin, D.F., Manku, M.S., Burstyn P.G.: Saluretic action of aldosterone in the presence of excess cortisol: Restoration of salt-retaining action by prolactin. J.Endocr. 56, (1973) 343
36. Hoshimo, K.: Effects of 2-Br-alpha-ergocryptine (CB 154) on sex-linked rejection of pituitary isografts in female C57BL mice. Experientia (Basel) 29, (1973) 882

37. Hwang, P., Guyda, H., Friesen, H.: A radioimmunoassay for human prolactin. Proc. nat. acad. Sci. (Wash) 68, (1971) 1902
38. Hwang, P., Robertson, M., Guyda, H., Friesen, H.: The purification of human prolactin from frozen pituitary glands. J. clin. Endocr. 36, (1973) 1110
39. Jacobs, L.S., Mariz, J.K., Daughaday, H.W.: A mixed heterologous radioimmunoassay for human prolactin. J. clin. Endocr. 34 (1972) 484
40. Jacobs, L.S., Snyder, P.J., Wilber, J.F., Utiger, R.D., Daughaday, W.H.: Increased serum prolactin after synthetic thyrotropin releasing hormone (TRH) in man. J. clin. Endocrinol. Metab. 33, (1971) 996
41. Jaszmann, L.: The Chiari-Frommel-Syndrome. J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 70, (1963) 120
42. Jaszmann, L.: The prognosis of the Chiari-Frommel-Syndrome: A case report. J. Obstet. Gynec. Brit. (Cwlth.) 77, (1970) 72
43. Jaszmann, L., Sternthal, V.: Fortschritt in der Behandlung des Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndroms: Ovulationsauslösung und Hemmung der Milchsekretion mit 2-Br-alpha-Ergokryptin. Geburtsh. Frauenheilk. 34, (1974) 59
44. Jørgensen, P.I., Sele, V., Buns, O., Damkjær, M.: Detailed hormonal studies during and after pregnancy in a previously hypophysectomized patient. Acta Endocr. (Kbh.) 73, (1973) 117

45. Kamberi, J.A., Mical, R.S., Porter, J.C.: Effect of anterior perfusion and intraventricular injection of chatecholamines on prolactin release. *Endocrinology* 88, (1971) 1012
46. Karg, H., Selams, D., Reinhardt, V.: Effects of 2-Br-alpha-ergocryptine on plasma prolactin level and milk yield in cows. *Experientia (Basel)* 28, (1972) 574
47. Krestin, D.: Spontaneous lactation associated with enlargement of pituitary, with report of 2 cases. *Lancet* 1, (1932) 928
48. Künzig, H.J., Geiger, W., Schulz, K.D., Lose, K.H.: Treatment of galactorrhoea-amenorrhoea syndrome with 2-Br-alpha-Ergokryptine (CB 154). Clinical response and pattern of pituitary and during therapy. *Arch. Gynäk.* 218, (1975) 85
49. Labella, F.S., Dular, R., Vivian, S.R.: Purification of bovine hypothalamic factors which inhibit (PIF) or enhance (PRF) the release of prolactin from bovine anterior pituitary in vitro. IV. International Congress of Endocrinology. *Excerpta Medica, Amsterdam*, Abstract No. 354 (1972)
50. Lewis, U.J., Singh, R.N.: Recovery of prolactin from human pituitary glands. In: *Human Prolactin*, Pasteels, J.L., Ebling, F.J.G. *Excerpta Medica (Amst.)*, American Elsevier New York (1973) 1
51. Lewis, U.J., Singh, R.N., Seavey, B.K.: Electrophoretic evidence for human prolactin. *J. clin. Endocr.* 33, (1971) 153

52. L'Hermite, L., Delvoye, P., Nokin, J., Vekemans, M.,  
Robyn, C.: Human prolactin secretion as studied by  
radioimmunoassay. In Prolactin and cancerogenesis. Boyus,  
A.R.K., Griffiths (eds.) 81. Cardiff: Alpha-Omega-Alpha  
Publishing (1972)
53. Linquette, M., Fossati, P., Dupont - Lecompte, J.,  
Gasnault, J.P., Montois, R.: Adenomes hypophysaires et  
gravido-puerperalite. Rev. Fr. Endocrinol. Clin. 11,  
(1970) 223
54. Lloyd, S.J., Josimovich, J.B., Archer, D.F.: Amenorrhea  
and galactorrhea: Results of therapy with 2-Brom-Alpha-  
Ergocryptine (CB 154). Amer. J. Obstet. Gynec. 122,  
(1975) 85
55. Lutterbeck, P.M., Pryor, J.S., Varga, L., Wenner, R.:  
Treatment of non-puerperal galactorrhea with an ergot  
alkaloid. Brit. med. J. 3, (1971) 228
56. Marlakey, W.B., Jacobs, L.S., Daughaday, W.H.: Levodopa  
suppression of prolactin in non puerperal galactorrhea,  
New Engl. J. Med. 285, (1971) 1160
57. McCann, S.M., Kaltra P.S., Kaltra, S.P., Donso, A.O.,  
Bishop, W., Schneider, H.P.G., Fawcett, C.P., Krulich, L.:  
The role of monoamines in the control of gonadotropin  
and prolactin secretion. In: Gonadotropins, edited by  
Saxena, B.B., Beling, C.G., Gandy, H.M., John Wiley and  
Sons, Inc. p. 49-63 (1972)

58. McKeown, B.A.: Effect of 2-Br-alpha-ergocryptine on fresh water survival in the teleosts, *Xiphophorus hellerii* and *Poecilia latipinna*. *Experientia* (Basel) 28, (1972) 675
59. McNatty, K.P., Sawers, R.S., McNeilly, A.S.: A possible role for prolactin in control of steroid secretion by the human Graafian follicle. *Nature* 250, (1974) 653
60. Midgley, A.R., Jaffe, R.B.: Circulating human Prolactin: A radioimmunologic analysis. IV. International Congress of Endocrinology. *Excerpta Medica*, Amsterdam (1972)
61. Nagasawa, H., Janai, R.: Estrous cycle of mouse with subcutaneous pellet implant of ergocornine and 2-Br-Alpha-ergocryptine. *Endocr. jap.* 17, (1970) 233
62. Nicoll, C.S., Fiorindo, R.P., McKenne, C.P., Parsens, J.A.: Assay of hypothalamic factors which regulate prolactin secretion. In: *Hypophysiotropic Hormones of the Hypothalamus*. Edited by Meites J., Williams and Wilkins, Baltimore, p. 115 (1970)
63. Niswender, G.D.: The effect of ergocornine on reproduction in sheep. *Biol. Reproduct.* 7, (1972) 138
64. Pasteels, J.L., Danguy, A., Frérotte, M., Ectors, F.: Inhibition de la sécrétion de prolactine par l'ergocornine et la 2-Br-alpha-ergocryptine: Action directe sur l'hypophyse en culture. *Ann. Endocr. (Paris)* 32, (1971) 188
65. Pepperell, R.J., Evans, J.H., Brown, J.B.: Serum prolactin levels and the value of bromocriptine in the treatment of anovulatory infertility. *Brit.J. Obstet. Gynec.* 84, (1977)

66. Rankin, J.S., Goldfarb, A.F., Rakoff, A.E.: Galactorrhea-amenorrhea syndrome: Postpartum galactorrhea in the absence of intracranial neoplasm. *Obstet. Gynec.* 33, (1969) 1
67. Reichling, S.: Anterior pituitary-six glands. *New Engl. J. Med.* 287, (1972) 1351
68. Reyes, F.I., Winter, J.S.D., Faïman, C.: Pituitary-ovarian interrelationships during the puerperium. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 114, (1972) 589
69. Rjosk, H.K., von Werder, K., Fahlbusch, R.: Hyperprolaktinämische Amenorrhoe. *Geburtsh. Frauenheilk.* 36, (1976) 575
70. Rjosk, H.K., von Werder, K., Stadlbauer, E.: Suppression of prolactin in menstrual disorders. *Acta endocr. (Kbh.)* 193, (1975) 28
71. Rolland, R., Schellekens, L.A., Lequin, R.M.: Successful treatment of galactorrhoea and amenorrhoea and subsequent restoration of ovarian function by a new ergot alkaloid 2-Brom-alpha-ergocryptine. *Clin. Endoc.* 3, (1974) 155
72. Rolland, R., Schellekens, L.A., Lequin, R.M.: The role of prolactin in the restoration of ovarian function during the early post-partum period in the human female. A study during inhibition of lactation by bromocryptine. *Clin. Endocr.* 4, (1975) 27
73. Sarram, M., Salimi, M.R., Riazî, T., Kamran, T., Wenn, R.V.: Clinical and hormonal response of patients with galactorrhea syndrome treated with Bromergocryptine. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 15, (1977) 216

74. Schneider, H.P.G., Bohnet, H.G.: Hyperprolaktinämische Amenorrhoe und Anovulation. Gynäkologe 10, (1977) 84
75. Schulz, K.D.,: Prolaktin in Organismus der Frau. Geburtsh. Frauenheilk. 34, (1974) 475
76. Schulz, K.D., Geiger, W., del Pozo, E., Lose, K.H., Künzig, K.J., Lancranjan, I.: The influence of the prolactin inhibitor bromocriptin (CB 154) on human luteal function in vivo. Arch. Gynäk. 221, (1976) 93
77. Schulz, K.D., Geiger, W., Künzig, H.J., Kloppenburg, W.: Der Einfluß Prolaktin-inhibierender Substanzen auf den normalen Zyklus und auf prolaktinabhängige, normoprolaktinämische Erkrankungen der Frau. Gynäkologe 10, (1977) 113
78. Seki, K., Seki, M.: Successful ovulation and pregnancy achieved by CB 154 (2 Br-alpha-ergocryptine) in a women with Chiari-Frommel syndrome. J. clin. Endocrinol. Metab. 38, (1974) 508
79. Shelesnyak, M.C.: Ergotoxine inhibition of deciduoma formation and its reversal by progesteron. Amer. J. Physiol. 179, (1954) 301
80. Shelesnyak, M.C.: Maintenance of gestation in ergotoxine-treated pregnant rats by exogenous prolactin. Acta endocr. (Kbh.) 27, (1958) 99
81. Siler, T.M., Morgenstern, L.L., Greenwood, F.C.: The release of prolactin and other peptide hormones from human anterior pituitary tissue culture. In: Lactogenic Hormones. Edited by Wolstenholme, G.E.W., Knight, J.. Churchill Livingstone, Edinburgh and London, p. 207 (1972)

82. Sinha, J.N., F.W. Selby, U.J., Lewis, W.P., Vanderlaan:  
A homologous radioimmunoassay for human prolactin. J.  
clin. Endocr. 36, (1973) 509
83. Strauch, G., Valcke, J.C., Mahoudeau, J.A., Bricaire, H.:  
Hormonal changes induced by Bromocriptine (CB 154) at  
the early stage of treatment. J. clin. Endocrinol. Metab.  
44, (1977) 588
84. Tashjian Gr., A.H., Hoyt, R.F.: Frasnient controls of organ  
specific functions in encaryotic cells in culture. In:  
Sussman, M. (edit), Symposium on Molecular Genetics and  
Developmental Biology. Prentice Hall, Englewood Cliffs,  
N.J., p. 353 (1972)
85. Thompson, J.P., Kempers, R.D.: Amenorrhea and galactorrhea.  
Amer. J. Obstet. Gynec. 93, (1965) 65
86. Thorner, M.O., McNeilly, A.S., Hagan, C., Besser, G.M.:  
Longterm-treatment of galactorrhoea and hypogonadism  
with Bromocriptine. Brit. med. J. 2, (1974) 419
87. Tolis, G., Somma, M., Campenhout, J.V., Friesen, H.:  
Prolactin secretion in sixty-five patients with galactorrhoea.  
Amer. J. Obstet. Gynec. 118, (1974) 91
88. Turkington, R.W.: Inhibition of prolactin secretion and  
successful therapy of the Forbes-Albright syndrome with  
l-Dopa. J. clin. Endocr. 34, (1972) 306
89. Turkington, R.W., Underwood, L.E., Van Wyk, J.J.: Elevated  
serum prolactin levels after pituitarystalk section in  
man. New Engl. J. Med. 285, (1971) 707

90. Tyson, J.E., Friesen, H.G., Anderson, M.S.: Human lactational and ovarian response to endogenous prolactin release. *Science* 177, (1972) 897
91. Tyson, J.E., Hwang, P., Guyda, H., Friesen, H.: Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 113, (1972) 14
92. Tyson, J.E., Khojandi, M., Huth, A.E., Smith, B., Thomas, P.: Inhibition of cyclic gonadotropin secretion by endogenous human prolactin. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 121, (1975) 375
93. Varga, L., Lutterbeck, P.M., Pryor, J.S., Wenner, R., Erb, H.: Suppression of puerperal lactation with a ergot alkaloid: A double blind study. *Brit. med. J.* 2, (1972) 743
94. Varga, L., Wenner, R., del Pozo, E.: Treatment of galactorrhea-amenorrhea syndrome with Br-ergocryptine (CB 154): Restoration of ovulatory function and fertility. *Amer. Obstet. Gynec.* 117, (1973) 75
95. v. Werder, K.: Wachstumshormon und Prolaktinsekretion des Menschen. Urban und Schwarzenberg (München, Berlin, Wien) (1975)
96. v. Werder, K., Clemm, C., Kerner, W., Scriba, P.C.: hPRL-RIA using antibodies against the little component of serum-hPRL. *Endocrinology* 96, Suppl. (1975) 358
97. v. Werder, K., Fahlbusch, R., Rjosk, H.K.: Hyperprolaktinämie. *Internis* 18, (1977) 520

98. Wurtman, R.J.: Catecholamines. Little, Brown and Co. Boston (1966)
99. Wyss, H.J., del Pozo, E., Huber, P., Eppenberger, U., Werner, J., Campana, A.: Corpus luteum. Insuffizienz bei Hyperprolaktinämie. Gynäkologe 10, (1977) 109
100. Yuen, B.H., Keye, W.R., Jaffe, R.B.: Human Prolactin: Secretion, Regulation and Pathophysiology. Obstet. Gynec. Surv. 28, (1973) 527
101. Zarate, A., Canales, E.S., Jacobs, L.S., Maneiro, J.P., Soria, J., Daughaday, W.H.: Restoration of ovarian function in patients with amenorrhoea-galactorrhoea syndrome after long-term therapy with l-Dopa. Fertil. Steril. 24, (1973) 340
102. Zarate, A., Canales, E.S., Soria, J., Ruiz, F., Macgregor, C.: Ovarian refractoriness during lactation in woman: Effect of gonadotropin stimulation. Amer. J. Obstet. Gynec. 112, (1972) 1130
103. Zarate, A., Schally, A.V., Soria, J., Jacobs, L.S., Canales, E.S.: Effect of thyrotropin releasing hormone (TRH) on the menstrual cycle in women. Obstet. Gynec. 43, (1974) 487



## DANKVERMERK

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. Richard Goebel für die Überlassung des Themas und für die bereitwillige Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Dr. Erich Kuss bin ich für die großzügigen Arbeitsmöglichkeiten in seinem Labor zu Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. Josef Zander danke ich, daß ich in seiner Klinik die Doktorarbeit anfertigen konnte.

## LEBENS LAUF

Ludwig Anton Heid

geb. am 6.9.1952 in Fürstenfeldbruck  
als Sohn des Schmiedemeisters  
Georg Heid und seiner Ehefrau  
Amalie Heid, geb. Hörmann

Schulbildung

Volksschule an der Philipp-Weiß-Straße,  
Fürstenfeldbruck, von 1959 - 1963  
Graf-Rasso-Gymnasium, Fürstenfeld-  
bruck, von 1963 - 1972  
Abitur 1972 mathematisch-naturwissen-  
schaftlicher Zweig

Studium

1972/73 Studium der Physik,  
LMU - München  
1973 - 1979 Studium der Humanmedizin,  
LMU - München  
Staatsexamen Frühjahr 1979







